

Univ. Exchange JAN 22 1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

301

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Paul SPILLIAERT

Né à Lille, le 11 février 1896

SUR LA PERSISTANCE
de Pigments biliaires dans l'Intestin

ET DE

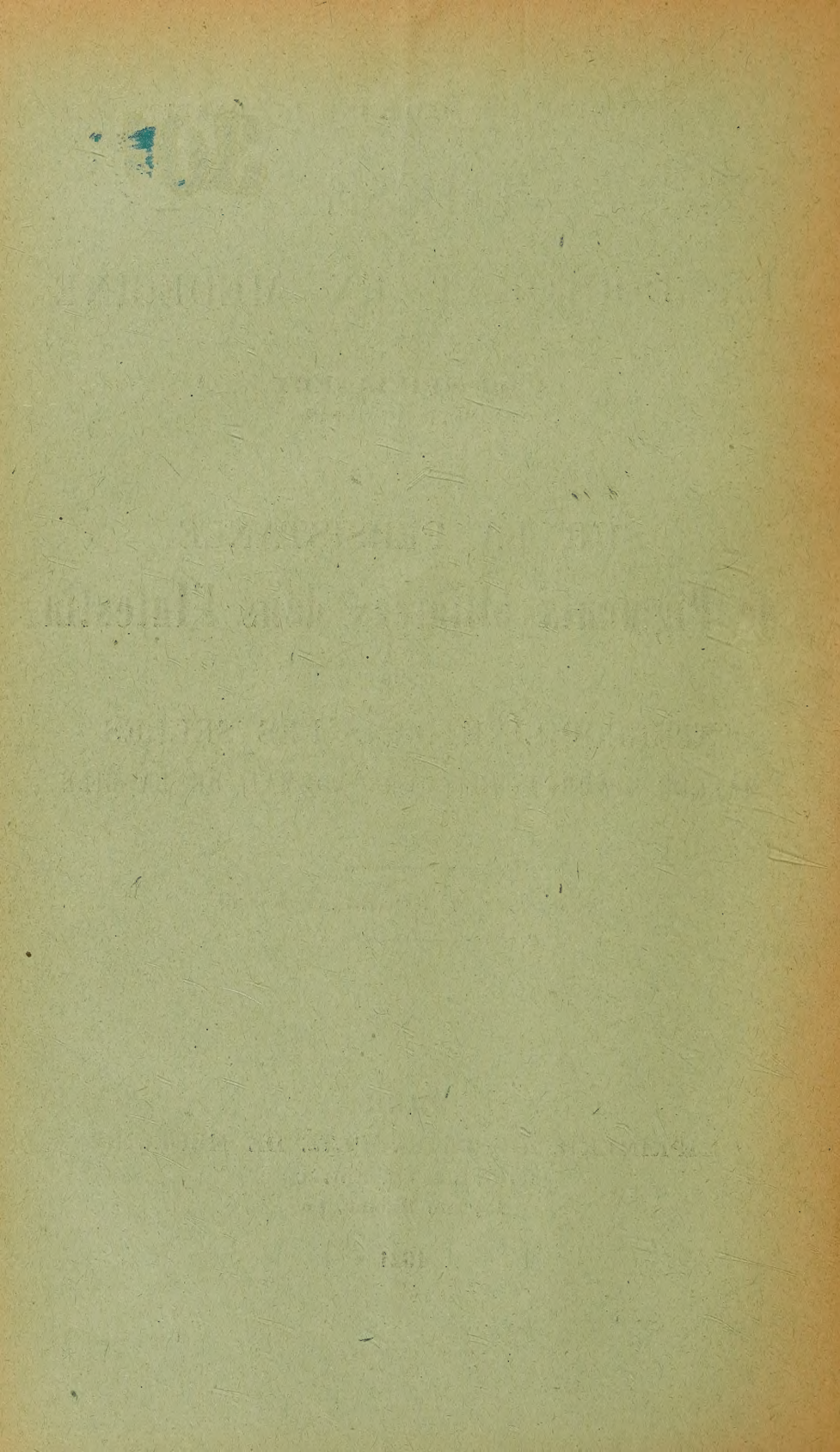
STERCOBILINE DANS LES SELLES
MALGRÉ L'ARRÊT DU COURS NORMAL DE LA BILE

Président : M. ROGER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1921



301

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Paul SPILLIAERT

Né à Lille, le 11 février 1896

SUR LA PERSISTANCE
de Pigments biliaires dans l'Intestin

ET DE

STERCOBILINE DANS LES SELLES
MALGRÉ L'ARRÊT DU COURS NORMAL DE LA BILE

Président : M. ROGER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
 ASSESSEUR : G. POUCHET
 PROFESSEURS

	MM
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBE
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie de périméntale et comparée.	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	GOSSET
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILLEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERRER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBOUILLER	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUI LEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MES PARENTS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur LANDOUZY (*in memoriam*)

M. le Professeur ROGER
Doyen de la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôtel-Dieu

M. le Professeur JEANSELME
Professeur de clinique à la Faculté

M. le Docteur POTHERAT
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

M. le Docteur BOUFFE DE SAINT-BLAISE

A M. le Docteur BRULÉ
Médecin des Hôpitaux

*Sous l'inspiration et la direction
duquel a été fait tout ce travail.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur ROGER

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de ma thèse.*

SUR LA PERSISTANCE
DE
PIGMENTS BILIAIRES DANS L'INTESTIN
ET DE
STERCOBILINE DANS LES SELLES
MALGRÉ L'ARRÊT DU COURS NORMAL DE LA BILE

Introduction

La stercobiline, ou urobiline fécale, et son chromogène, le stercobilinogène, sont parmi les pigments isolés jusqu'ici des matières fécales ceux qui présentent à l'heure actuelle le plus grand intérêt clinique et ont suscité le plus grand nombre de travaux.

En effet, bien que la structure chimique de ces substances soit malheureusement fort peu connue, on a pu établir qu'elles présentent d'étroites relations avec les pigments biliaires et leurs dérivés. L'étude de la stercobiline se rattache ainsi à celle de ces pigments, de leurs transformations dans l'organisme, et par leur intermédiaire aux transformations du pigment sanguin, ce qui lui donne une importance toute particulière.

Il est bien démontré actuellement que l'urobiline fécale, que l'on rencontre à l'état normal dans l'intestin, provient d'une transformation des pigments biliaires déversés avec la bile par la voie du canal cholédoque. Nous ne pouvons

suivre ici cette transformation dans les divers segments du tube digestif, ni discuter les diverses hypothèses faites sur les causes de cette transformation, qui est habituellement totale. Mais il résulte de cette origine de l'urobiline fécale qu'elle constitue comme le témoin de l'arrivée de bile dans l'intestin.

Il était naturel de chercher à étudier indirectement la sécrétion biliaire en dosant dans les selles ses produits de transformation ; on a même essayé dans divers travaux d'étudier ainsi certaines modifications pathologiques de la sécrétion biliaire, comme l'accroissement de cette sécrétion après les destructions globulaires importantes de l'anémie pernicieuse et d'autres affections. Ces recherches très intéressantes ont donné certains résultats, mais la grande fragilité de l'urobiline fécale, l'impossibilité d'effectuer sa séparation complète d'avec les fèces et l'absence d'une méthode rigoureuse de dosage, ont empêché d'en tirer tout ce que l'on avait espéré.

Mais au moins considérait-on généralement comme établi que la présence dans les matières fécales de stercobiline que nous savons y caractériser même quand elle s'y trouve en quantités très faibles, était susceptible de donner des indications précises sur la réalité de l'arrivée de bile dans l'intestin. On admettait ainsi que la présence de pigments permettait de conclure à la perméabilité du canal cholédoque.

Nous aurons au cours de ce travail l'occasion de montrer que cette déduction n'est pas toujours légitime, et qu'en particulier il peut exister pour les pigments d'autres voies d'arrivée à l'intestin que le canal cholédoque.

Il est un second point qui donne à l'étude de la sterco-

biline un grand intérêt pratique, c'est son identité avec l'urobiline, pigment dont on constate la présence dans l'organisme au cours d'une foule d'affections et qui présente par là même une importance considérable au point de vue clinique.

L'identité des deux pigments, un moment mise en doute aux premiers temps de leur découverte, a été établie par de nombreuses recherches et est actuellement universellement admise : signalons en particulier à ce point de vue l'identité de leurs caractères spectroscopiques et leur propriété commune de donner lieu à une fluorescence intense caractéristique en présence des sels de zinc.

On peut donc identifier la stercobiline avec l'urobiline et le stercobilinogène, chromogène de la stercobiline, avec l'urobilinogène. C'est pourquoi nous avons employé tantôt l'un, tantôt l'autre de ces deux termes au cours de ce travail, chacun d'eux présentant des avantages particuliers dans certains cas.

La présence à l'état normal de grandes quantités d'urobiline fécale dans l'intestin, jointe à la notion bien établie de la grande diffusibilité de ce pigment, a fait chercher dans l'intestin la source de toute l'urobiline que l'on peut rencontrer dans l'organisme.

Nous aurons l'occasion d'étudier les théories qui ont pris cette hypothèse pour point de départ, en particulier la théorie entéro-hépatique de l'urobiline et nous verrons d'ailleurs que, loin de donner naissance à toute urobiline, l'urobiline fécale provient parfois d'une diffusion dans l'intestin d'urobiline formée dans les tissus et répandue ensuite dans la circulation générale.

Ce que nous avons dit de l'étendue et de la multiplicité

des questions auxquelles touche l'étude de l'urobiline fécale suffit à montrer qu'il ne nous est pas possible d'étudier ici ce problème dans son ensemble.

Nous nous proposons seulement d'en préciser un point particulier, mais qui présente une certaine importance, car il se trouve au point de départ même des principaux problèmes que soulève l'étude de l'urobiline, comme nous avons eu l'occasion de le montrer déjà dans l'exposé succinct que nous venons d'en faire.

Nous avons donc entrepris ce travail dans le dessein de démontrer la possibilité d'une persistance de l'urobiline dans l'intestin, malgré la suppression complète du cours normal de la bile, et d'établir que cette persistance est en relation avec la présence de pigments dans le sang et leur diffusion ultérieure dans l'intestin.

Nous diviserons cette étude en deux parties. La première sera consacrée à l'exposé des nombreuses expériences qui nous semblent avoir solidement établi le fait que nous étudions. Il est bien évident en effet que seule l'expérience pouvait donner la certitude absolue de l'occlusion du canal cholédoque et la possibilité d'une vérification opératoire de sa permanence.

En même temps nous exposerons et discuterons les diverses hypothèses proposées pour expliquer ce fait, ce qui nous amènera à dire quelques mots des diverses théories d'où découlent ces hypothèses.

Dans une seconde partie, nous chercherons à établir au moyen d'observations cliniques que la persistance de l'urobiline dans les selles malgré l'obstruction des voies biliaires ou l'apparition d'une rétention biliaire totale constitue un fait dont il y a lieu également de tenir compte chez l'homme. Nous verrons en effet qu'il se présente avec une

grande fréquence et nous serons ainsi amenés, après avoir montré son intervention dans les diverses questions théoriques relatives à la formation et à la destinée de l'urobiline dans l'organisme, à faire ressortir en dernier lieu l'importance clinique de cette constatation dans les affections qui s'accompagnent de rétention biliaire complète.

En terminant cette introduction, il nous est particulièrement agréable d'adresser ici tous nos remerciements à M. Brulé, qui a bien voulu mettre à notre disposition des documents expérimentaux et des observations cliniques sans lesquels il nous eût été très difficile de mener à bien ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Nous avons trouvé mention pour la première fois de la persistance de pigment dans un intestin auquel aucune trace de bile n'arrivait plus par le canal cholédoque, dans un mémoire de GERHARDT paru en 1897. Il s'agissait d'un malade qui présentait une obstruction complète des voies biliaires par un carcinome de la vésicule biliaire, et dont malgré cela les urines et les selles contenaient de l'urobiline.

C'étaient là deux constatations imprévues : la présence d'urobiline dans l'urine dans ces conditions était en contradiction avec la théorie alors toute puissante de l'origine intestinale de l'urobiline. Aussi GERHARDT, après avoir admis d'abord la formation d'urobiline dans ce cas aux dépens d'hémoglobine contenue dans un épanchement ascitique que présentait son malade, abandonna plus tard cette opinion pour en adopter une autre plus conciliable avec la théorie intestinale.

Sa première interprétation fut ailleurs reprise par Fischler, dont nous aurons l'occasion d'étudier les travaux.

D'autre part, la présence d'urobiline dans l'intestin était

également surprenante et avait vivement frappé Gerhardt, qui entreprit des recherches chez l'animal pour élucider ce fait singulier.

Ayant lié le canal cholédoque chez des chiens et supprimé ainsi l'arrivée de bile dans l'intestin, il put cependant retrouver dans l'intestin de la bilirubine, ce qui permettait d'expliquer son observation clinique.

D'autre part, ayant isolé et nettoyé une anse intestinale dont il avait lié les deux extrémités, il signale qu'il retrouva quelque temps après le contenu de cette anse coloré en jaune; il aurait même pu caractériser la présence de pigments en quantité notable dans les cellules desquamées qui flottaient dans le liquide intestinal.

Pour expliquer ces faits, il émit l'hypothèse que le pigment trouvé par lui avait dû être excrété directement du sang dans l'intestin.

Ces expériences, sur lesquelles il ne donne pas de grandes précisions, mettent pourtant en évidence deux faits très importants : l'arrivée de pigments à l'intestin par une autre voie que le canal cholédoque et d'autre part l'existence d'urobilinurie malgré l'imperméabilité des voies biliaires, phénomènes qui, comme nous le verrons, évoluent en effet souvent parallèlement.

Dans une leçon clinique publiée en 1909, HILDEBRANDT signale aussi la persistance d'urobiline dans l'intestin dans le cas d'occlusion absolue du canal cholédoque : dans ce cas, d'après lui, l'urobiline ne disparaît pas complètement, mais il n'en persiste que des traces.

Il explique cette persistance par une transformation par les bactéries de l'intestin de la bilirubine déversée au niveau des glandes intestinales par le sang chargé de pigment ;

l'urobiline pour lui se trouverait englobée dans le mucus sécrété par ces glandes.

Mais il ne signale à propos de cette affirmation ni observation ni expérience nouvelle.

Il admet également qu'il peut exister une urobilinurie plusieurs jours après que l'occlusion du cholédoque est devenue complète et invoque pour l'expliquer une accumulation d'urobiline dans les liquides de l'organisme, et une lente élimination de ce pigment. Nous retrouverons cette explication plus loin.

BRUGSCH ET YOSHIMOTO ont publié en 1911 le résultat d'expériences effectuées sur des chiens, mais dans une toute autre direction que celles des auteurs précédents ; ils cherchaient en effet à démontrer que la bilirubine peut se former dans l'organisme à partir de l'hématine. Pour cela, ils injectaient de l'hématine à leurs animaux et dosaient les divers pigments qu'ils retrouvaient dans les humeurs. La bile constituant pour les pigments une voie d'excrétion fort importante, ils ont été conduits à pratiquer la ligature du canal cholédoque et une fistule biliaire qui leur permit de recueillir toute la bile sécrétée et d'y doser la totalité de la bilirubine et de l'urobiline.

Avant de pratiquer les injections d'hématine ils étudièrent pendant dix sept jours les urines, la bile et les selles de leur chien, pour déterminer les quantités normales de pigments produites dans ces conditions.

Le tableau dans lequel ils résument les résultats de leurs dosages durant cette période est fort intéressant pour nous : nous y voyons en effet que, quelques jours après l'opération, l'urobiline apparut dans l'urine d'une manière permanente (ils en évaluent la quantité à environ 1 à 3 milligrammes par jour) : et cependant aucune trace de

bile n'arrivait dans l'intestin, ni par le canal cholédoque ni par la bouche (le chien étant placé dans l'impossibilité absolue de lécher sa fistule biliaire).

De plus, dix jours après l'opération, de l'urobiline réapparut dans les selles (1 mg. 82 puis 2 mg. 50) ; les auteurs ne semblent pas avoir cherché l'explication de ce fait.

Des injections d'hématine ayant été ensuite pratiquées à l'animal d'expérience, nous avons laissé de côté les indications fournies par la suite de leur tableau d'expérience, l'hématine injectée ayant pu passer dans l'intestin par diffusion

Les recherches expérimentales de FISCHLER, rapportées dans sa thèse parue en 1906, nous apportent sur le point qui fait l'objet de notre étude de nombreuses et précieuses indications.

Les expériences de Fischler ont été en effet particulièrement nombreuses, et les plus importantes, effectuées « sur les lésions du foie et la formation d'urobiline dans le cas de fistule biliaire complète », ont porté sur seize chiens pour chacun desquels il rassemble sous forme de tableaux les résultats obtenus.

Les expériences forment donc une source très riche d'informations, et nous aurons l'occasion de les analyser avec plus de détails.

Comme nous le verrons, Fischler cherchait à démontrer que le foie est capable dans certaines conditions de fabriquer de l'urobiline. Comme il admet également qu'à l'état normal l'urobiline se forme dans l'intestin, y est résorbée, et arrive au foie, il a été conduit à supprimer cette source d'urobiline pour isoler l'action propre du foie.

Il pratiqua donc chez ses chiens la résection du canal

cholédoque entre deux ligatures et dériva la bile au dehors en abouchant à la peau la vésicule biliaire.

Or, chez tous les chiens opérés, sans exception, il vit reparaitre après quelques jours de l'urobiline dans les selles, en quantité très faible il est vrai.

Nous reproduisons ci-dessous quelques-unes des indications les plus typiques qu'il donne à ce sujet.

Chien n° I opéré en novembre 1905.

Pendant le premier mois, selles décolorées, mais contenant constamment de l'urobiline fécale en petite quantité : 25 à 30 dilutions.

L'urine contient fréquemment de la bilirubine, jamais d'urobiline. Au début du mois de janvier l'urobiline fécale diminue un peu. L'urobiline commence à apparaître spontanément dans la bile, en quantité très petite.

Fischler pratique alors des intoxications par l'alcool éthylique et amylique et par l'huile phosphorée : il observe des productions massives d'urobiline qui apparaît dans la bile et dans l'urine

Quelque temps après ces expériences d'intoxication apparaît une urobilinurie persistante

L'autopsie montre que l'occlusion du cholédoque est restée parfaite.

Chien n° II opéré le 20 novembre 1905.

Huit jours après l'opération l'urobiline a reparu dans les selles : 20 80.

La bilirubine apparaît et persiste dans l'urine, pas d'urobilinurie.

Des expériences d'intoxication donnent les mêmes résultats qu'avec le chien précédent.

Après une série d'intoxications apparaît une urobilinurie prolongée qui devient absolument permanente à partir du 20 mars.

Chien n° III opéré le 7 janvier 1906.

Très peu de temps après l'opération l'urobiline reparait dans les selles.

L'urobiline persiste dans l'urine plusieurs jours après l'opération, la bilirubine y apparaît de temps à autre.

L'intoxication donne les mêmes résultats que chez les chiens I et II.

Chien n° IV opéré le 23 février 1906

Ce chien a été observé soigneusement par Fischler du 27 février au 12 mars, avant qu'il fut pratiqué des expériences d'intoxication, ce qui rend le tableau d'observation correspondant fort intéressant pour nous (aucune cause étrangère n'est venue perturber les résultats et l'on peut étudier les conséquences de l'occlusion expérimentale du canal cholédoque, qui a agi seule).

	Urobiline des selles	Urobiline de l'urine	Urobiline de la bile
27 février	50	0	0
28 février	25	0	0
1 ^{er} mars	12	0	0
5 mars	8	10	0
7 mars	8	0	0
12 mars	15	0	0

Fischler soumit ensuite ce chien à des intoxications qui ne donnèrent pas naissance, comme chez les chiens précédents, à l'apparition de grandes quantités d'urobiline dans la bile et dans l'urine.

Mais après des intoxications répétées, ses tableaux montrent que l'urobiline apparut (du 26 mars au 6 avril) en même temps que la bilirubine.

Un autre fait intéressant est que, la fistule biliaire s'étant refermée, la teneur des selles en urobiline s'éleva jusqu'à 280 dilutions.

Des expériences de BRISSAUD ET BAUER publiées en 1908 sont fréquemment citées dans les travaux relatifs à l'urobiline et nous pouvons les signaler également ici. Ces auteurs ont pratiqué des ligatures du cholédoque chez le lapin et ont signalé l'absence d'urobiline dans l'urine après cette ligature dans la généralité des cas, alors que des ligatures lâches donnaient lieu après quelques jours à des urobilinuries abondantes.

Cependant un lapin, chez lequel l'occlusion avait été complète, présenta de l'urobilinurie, que les auteurs attribuèrent aux lésions massives du foie que leur révéla l'autopsie de cet animal.

Ces faits sont intéressants à mettre en parallèle avec certains résultats de Fischler et d'autres auteurs, mais il n'y eut malheureusement pas d'examen des selles et nous ne pouvons savoir si l'urobiline y persistait.

Deux auteurs américains, WILBUR ET ADDIS, ont publié de 1912 à 1914 d'importants travaux sur l'urobiline et sa signification clinique.

Ils ont été amenés au cours de ces recherches à effectuer des expériences sur la persistance de l'urobiline dans l'intestin malgré l'occlusion expérimentale du cholédoque. Ils ont pratiqué sur des chiens des opérations analogues à celles qu'avaient pratiquées Fischler et ils ont obtenu sur le point qui nous occupe des résultats de même ordre, quoique non absolument comparables, ainsi que nous le verrons.

Ils notèrent régulièrement la réapparition de l'urobiline dans les selles quelques jours après dérivation de la bile au dehors, obtenue par résection du cholédoque et aboutement à la peau de la vésicule biliaire.

Nous reproduisons, également, ci-dessous quelques-uns de leurs résultats expérimentaux ; les chiffres indiqués sont les valeurs moyennes de l'urobiline pendant chaque période de 6 jours avant et après l'opération.

Les chiffres indiqués sont évalués en unités particulières à ces auteurs qu'ils appellent des valeurs de dilution ; ils n'ont d'ailleurs pas de valeur absolue.

Chien E			Chien F	
	Selles (stercobi- line)	Urine (urobi- line)	Selles (stercobi- line)	Urine (urobi- line)
<i>Avant l'opération :</i>				
1 ^{re} période	3.200	0	9.312	0
2 ^e »	2.320	0	5.120	0
<i>Après l'opération :</i>				
3 ^e période	0	0	0	0
4 ^e »	512	183	0	0
5 ^e »	32	56	576	396
6 ^e »	320	0	2 368	1.084
7 ^e »	160	76		

Chien G			Chien H	
	Stercobiline des selles	Urobi- line dans l'urine	Stercobiline des selles	Urobi- line dans l'urine
<i>Avant l'opération :</i>				
1 ^{re} période	1.590	0	930	0
2 ^e »	3.256	0	632	0
<i>Après l'opération :</i>				
3 ^e »	240	0	64	0
4 ^e »	1.845	0	176	0
5 ^e »	560	0	688	0
6 ^e »	384	0		

Chien A		
	Stercobiline des selles	Urobi- line dans l'urine
<i>Avant l'opération :</i>		
1 ^{re} période	3 480	0
2 ^e »	3.256	0
<i>Après l'opération :</i>		
3 ^e »	728	0
4 ^e »	520	22
5 ^e »	280	68
6 ^e »	632	239

Il est à noter que le chien A fut atteint de cirrhose que mit en évidence l'autopsie.

La thèse de CARRIÉ, parue en 1914, renferme également la description d'une expérience du même genre, mais qui a malheureusement été interrompue au bout de trois jours. Pendant cette période, l'urobiline n'avait paru ni dans l'urine ni dans l'intestin.

Des recherches de STEENSMA sur le même sujet ont paru dans la thèse de cet auteur en 1914 ; il a constaté la présence d'urobiline dans l'intestin malgré l'occlusion du canal cholédoque ; mais comme nous le verrons, il ne conclut pas d'une façon ferme à l'origine sanguine de cette urobiline, à cause des multiples causes d'erreur qu'il a constatées.

Il signale pourtant que les chiens chez lesquels on prenait les plus grandes précautions pour éviter toute absorption accidentelle de bile présentaient souvent des selles où l'on ne pouvait déceler d'urobiline ; ceci donne à penser qu'il dut avoir l'occasion, dans un petit nombre de cas, de trouver du pigment.

M. BRULÉ a été amené pour les raisons que nous exposerons plus loin à reprendre certaines expériences de Fischler, Wilbur et Addis, et a étudié très longtemps en particulier 2 chiens auxquels il avait pratiqué une section du canal cholédoque entre deux ligatures et une fistule biliaire complète. Nous donnons dans le cours de ce travail le détail de ces expériences, et nous nous contentons d'en signaler ici les résultats.

Elles ont montré la réapparition de l'urobiline fécale dans l'intestin peu de temps après l'opération mais aussi les grandes variations de la teneur de l'intestin et des selles en pigments d'un jour à l'autre dans ces conditions expérimentales.

Elles ont mis en évidence surtout les relations étroites

qui existent entre la présence du pigment dans les selles et l'existence de l'urobilinurie, et enfin, le rôle considérable joué dans la réapparition de l'urobiline tant dans les selles que dans l'urine, par la rétention biliaire.

Des recherches toutes récentes du PROFESSEUR ROGER, effectuées en collaboration avec M. Léon Binet, ont montré que la bilirubine pouvait passer du sang dans l'intestin. Elles ont établi de plus ce fait nouveau que le passage du pigment dans l'intestin ne se faisait pas spontanément, au début du moins de l'expérience, mais seulement lorsque l'intestin renfermait de l'huile, qui joue un véritable rôle d'attraction sur le pigment contenu dans le sang.

Les auteurs concluent de leurs expériences que « lorsque le canal cholédoque est obstrué, une certaine quantité de bile ou du moins de pigment biliaire passe dans la sécrétion intestinale. »

Ils ajoutent que « c'est vraisemblablement aux transformations de la bilirubine ainsi excrétée qu'il faut attribuer la présence de stercobiline dans le gros intestin. »

CHAPITRE II

Ce bref historique suffit à montrer que, du moins chez le chien qui a été pris le plus souvent comme animal d'expérience, l'occlusion du cholédoque n'amène pour ainsi dire jamais la disparition de l'urobiline intestinale.

Ce fait, bien constaté par de nombreux expérimentateurs qui n'avaient certes pas à son égard d'idées préconçues, puisque pour Brugsch et Yoshimoto c'était une constatation étrangère à leurs recherches, et que pour Fischler c'était comme nous le verrons, un obstacle très gênant, demande maintenant à être expliqué.

Les théories sur la formation de l'urobiline

Plusieurs explications en ont été proposées et chacune d'elles porte l'empreinte des théories que soutenait son auteur sur la formation de l'urobiline : les uns ont admis que la bilirubine pouvait diffuser du sang dans l'intestin et s'y réduire en urobiline, les autres que l'urobiline diffusait directement du sang dans l'intestin. Il est vraisemblable que les deux explications sont exactes et nous aurons l'occasion de montrer que l'existence d'une rétention biliaire dans toutes ces expériences permet d'interpréter très simplement leurs résultats.

Il est nécessaire, pour exposer avec une clarté suffisante les recherches des auteurs qui se sont occupés de cette

question, d'exposer brièvement les diverses théories relatives à l'origine de l'urobiline.

Théorie intestinale. — Au moment des recherches de Gerhardt et d'Hildebrandt régnait la théorie de l'origine intestinale de l'urobiline, basée surtout à ce moment sur la célèbre expérience de Müller : chez un malade atteint d'occlusion complète du canal cholédoque, l'ingestion de bile fraîche avait provoqué deux jours plus tard l'apparition d'urobiline dans les selles, et trois jours après l'absorption, son apparition dans l'urine, où elle persista plusieurs jours. Fischler signale que des troubles graves survenus après l'absorption empêchèrent de renouveler plusieurs fois l'expérience.

Gerhardt interpréta d'abord l'observation que nous avons relatée (urobiline dans l'urine d'un malade atteint d'occlusion complète du canal cholédoque) comme une preuve de l'origine extra-intestinale de l'urobiline, puis se rallia à la théorie intestinale uniquement parce qu'il n'avait pu retrouver un cas semblable.

Théorie entéro-hépatique. — Les recherches de Fischler sont considérées généralement comme ayant établi la théorie entéro-hépatique de l'urobiline : celle-ci admet, comme la théorie intestinale, que toute l'urobiline que l'on peut rencontrer dans le sang, les humeurs ou les excrétiions, provient de l'intestin où elle résulte de la transformation de la bilirubine déversée avec la bile dans le duodénum. Une partie de cette urobiline est résorbée, passe par le foie qui en retient la plus grande part, en renvoie une faible quantité par la bile et, suivant quelques auteurs, en laisse passer des traces dans le sang d'où elle arrive dans l'urine.

Survienne une lésion du foie, même légère, l'urobiline

n'est plus retenue par cet organe et passe en abondance dans le sang puis dans l'urine.

Théorie intestinale et théorie entéro-hépatique entraînent naturellement comme corollaire la nécessité d'admettre que, si la bile cesse d'arriver à l'intestin, toute production d'urobiline doit s'arrêter. La plupart des auteurs allemands vont jusqu'à faire de la présence d'urobiline dans l'urine la « preuve » d'une perméabilité du canal cholédoque. Nous verrons d'ailleurs que presque tous les auteurs partisans de la théorie entéro-hépatique ont constaté des cas indubitables d'urobilinurie malgré l'occlusion complète du canal cholédoque, et se sont donnés beaucoup de mal pour les expliquer.

Théorie hépatique de Fischler. — La théorie entéro-hépatique a bien été établie par Fischler; mais la majorité des expériences, décrites dans la thèse de cet auteur et dans les mémoires publiés par lui vers la même époque, tendent au contraire à démontrer qu'en réalité le foie peut fabriquer de l'urobiline dans certaines circonstances, même s'il n'en reçoit pas de l'intestin, et qu'on peut caractériser la présence de cette urobiline d'origine hépatique dans la bile et dans l'urine.

Nous verrons même, en exposant ces expériences d'une manière plus détaillée, qu'il serait impossible de les interpréter à l'aide de la théorie entéro-hépatique.

Il est vrai que depuis cette époque Fischler semble avoir soutenu nettement l'origine exclusivement intestinale de toute urobiline, du moins chez l'homme, et admis comme cause unique d'urobilinurie le passage à travers le foie, de l'urobiline résorbée au niveau de l'intestin.

Mais, même dans son ouvrage le plus récent, paru en 1916, il n'affirme pas constamment cette origine intesti-

nale; il est même curieux de le voir protester avec énergie contre ceux qui lui prêtent l'opinion que le foie pourrait fabriquer de l'urobiline, et dire un peu plus loin qu'aucun clinicien sérieux ne peut nier d'une manière absolue la possibilité d'une formation partielle de l'urobiline dans le foie.

« D'après les observations cliniques faites jusqu'ici, les
« deux substances (urobiline et urobilinogène) naissent
« exclusivement dans l'intestin. Mais on a, dans certaines
« circonstances toutes particulières, à compter également
« avec leur formation partielle dans le foie. »

La forme sous laquelle Fischler expose ses idées n'est d'ailleurs pas toujours d'une clarté parfaite et le mélange des théories hépatique et entéro-hépatique contribue certainement à ce résultat.

En tous cas il résulte de la lecture de ses ouvrages que Fischler admet une théorie entéro-hépatique de l'urobiline, mais que, dans ses expériences, il s'est placé dans des conditions telles qu'une formation d'urobiline dans le foie y est considérée par lui comme nécessaire pour expliquer ces expériences.

Quant aux recherches de Wilbur et Addis, elles ont été faites à un moment où la théorie entéro-hépatique de l'urobilinurie était admise à peu près partout. Ils en restent des partisans convaincus, mais nous verrons que dans leurs expériences ils se sont heurtés à des difficultés d'interprétation qui les ont amenés à admettre que « du moins chez le chien, la théorie entéro-hépatique n'explique pas tous les faits. »

Il est intéressant de constater qu'ils ont été amenés à cette constatation précisément en cherchant à expliquer la

présence d'urobiline dans l'intestin malgré l'occlusion du cholédoque.

L'explication qu'ils donnent de ce fait est en opposition absolue avec la théorie entéro-hépatique : il nous suffit de dire ici que ces auteurs admettent, comme origine de l'urobiline trouvée par eux dans l'intestin dans les cas d'occlusion complète du canal cholédoque, une diffusion de l'urobiline contenue dans le sang : or cette dernière ne peut évidemment provenir de l'intestin.

Les expériences de Fischler

Ces quelques indications sur les théories hépatique et entéro-hépatique de l'urobiline vont nous permettre d'aborder l'étude des expériences des auteurs précédents et des interprétations qu'ils en ont données.

Les expériences de Fischler étaient conduites de la manière suivante : chez des chiens en parfaite santé il pratiquait une résection du canal cholédoque entre deux ligatures, suivie de l'établissement d'une fistule biliaire, et il cherchait à obtenir l'apparition d'urobiline dans la bile en provoquant des intoxications par un mélange d'alcools amylique et éthylique, l'huile phosphorée ou la toluylène diamine.

Toute arrivée de bile dans l'intestin par la voie normale étant supprimée, Fischler admettait qu'il n'y avait plus de formation d'urobiline dans l'intestin ni par conséquent d'arrivée au foie de ce pigment par résorption.

Comme, d'autre part, il considérait les substances qu'il utilisait comme des poisons spécifiques de la cellule hépatique, il attribuait au foie la production des grandes quan-

tités d'urobiline qu'il trouvait dans la bile et dans l'urine au cours de ses expériences d'intoxication.

Ces expériences réussirent d'abord parfaitement : quelques heures après l'ingestion d'alcool amylique, les chiens présentaient des accidents plus ou moins accusés, et Fischler trouvait des quantités massives d'urobiline dans la bile, des quantités plus faibles dans l'urine.

Mais un second groupe d'animaux lui donna des résultats absolument opposés : quelle que fut la dose de toxique absorbée, il n'y avait d'urobiline ni dans la bile, ni dans l'urine.

Après de longues recherches, Fischler attribua la différence à ce fait que les animaux du premier groupe avaient pu lécher leur bile, ce qu'il avait empêché ensuite grâce à des précautions minutieuses.

Ce fait, en apparence bizarre, a été l'objet de nombreuses recherches de Fischler : il relate dans son livre que les chiens à qui on a lié le cholédoque et pratiqué une fistule biliaire, se portent fort bien pendant longtemps ; mais, si quelque temps après l'opération on leur laisse lécher leur bile, ils présentent des accidents très graves et deviennent ensuite sensibles à tous les agents d'intoxication cités plus haut, qui déterminent chez eux des urobilinuries abondantes, et aussi des lésions profondes du foie, comme des cirrhoses, que l'autopsie permet de constater chez tous les animaux.

Ce sont ces expériences, qui sont, comme on le voit, très éloignées de la théorie entéro-hépatique, que Fischler considère comme les plus importantes de son travail. Ce sont également les plus intéressantes pour nous, car c'est en les exécutant que cet auteur a constaté et étudié le fait de la persistance de l'urobiline dans l'intestin après résection du cholédoque.

Ces expériences ne nous paraissent pas démontrer que l'urobiline provienne du foie dans ce cas, car nous verrons le rôle qu'il faut vraisemblablement faire jouer à l'imprégnation des tissus par la bile dans cette production, mais elles mettent en tout cas en évidence, avec une parfaite netteté, la fréquence de l'urobilinurie en dehors de toute possibilité de résorption d'urobiline dans l'intestin.

C'est qu'en effet l'urobilinurie a été notée par Fischler non seulement immédiatement après les intoxications qu'il faisait subir à ses animaux, mais même en dehors de toute période d'intoxication : un des chiens en présenta dix jours après l'opération, avant qu'aucune intoxication n'eût été pratiquée ; d'autres en présentèrent plus de dix jours après l'absorption de toxiques.

Et pourtant Fischler admet la théorie entéro-hépatique pour toutes les périodes où ne s'applique pas sa théorie hépatique, c'est-à-dire en dehors de toute absorption des substances toxiques indiquées plus haut. Il a fait d'ailleurs un certain nombre d'expériences pour démontrer l'existence d'un circuit entéro-hépatique, et en particulier il a cherché à provoquer l'apparition d'urobilinurie par ingestion de bile chez ses animaux opérés.

Ces expériences sont intéressantes, et nous paraissent d'ailleurs d'une interprétation beaucoup plus malaisée qu'on ne l'admet généralement : l'apparition d'urobiline dans l'urine après ingestion de bile est en effet présentée fréquemment comme un fait très simple, prouvant d'une manière évidente la résorption de l'urobiline et son passage à travers le foie.

Fischler a réalisé précisément cette expérience chez deux chiens auxquels il avait réséqué le canal cholédoque et pratiqué une fistule biliaire quelque temps auparavant.

Ces animaux présentèrent bien après absorption de bile une urobilinurie manifeste, mais, en même temps, des troubles fort graves : stupeur profonde, vomissements, diarrhée abondante et fétide, hématurie le lendemain.

Bien plus, la minime quantité de bile ingérée par ces animaux suffit à provoquer une urobilinurie pendant plusieurs jours : huit jours après l'absorption, l'un des chiens présentait encore une quantité d'urobiline appréciable dans l'urine, et la bile de cet animal contient à partir de ce moment de l'urobiline d'une manière persistante.

L'absorption de bile semble donc avoir provoqué dans ce cas des troubles fort complexes.

Sur l'homme, les faits observés sont aussi très compliqués : le malade de Müller présenta après absorption de bile des accidents graves, qui, d'après Fischler, empêchèrent de renouveler plusieurs fois l'expérience. De plus son urobilinurie apparut tardivement et persista bien après qu'il eut cessé l'absorption de bile, dont il n'avait cependant ingéré que 25 à 125 grammes.

Ajoutons que, des expériences de Fromholdt et Nesslerorf reproduites par Wilbur et Addis, il résulte que seule l'absorption de bile fraîche provoque l'urobilinurie : un de leurs malades, atteint d'occlusion complète du cholédoque, absorba jusqu'à 80 grammes par jour de bile traitée par l'éther sans présenter d'urobilinurie.

Au contraire, chez le même malade, l'ingestion de bile fraîche produisit une urobilinurie abondante.

Il nous semble découler de ces diverses constatations que cet argument capital de la théorie entéro-hépatique ne peut être considéré comme probant, et qu'un grand nombre d'expériences serait certainement nécessaire pour

élucider des phénomènes aussi complexes que ceux que nous venons d'exposer.

Etudes de Fischler sur la persistance de l'urobiline dans l'intestin

Connaissant dans leurs grandes lignes les expériences de Fischler, nous pouvons passer à l'étude qu'il a faite de la persistance de l'urobiline dans l'intestin au cours de ces expériences.

Fischler y vit d'abord un obstacle à l'établissement de sa théorie hépatique et chercha à démontrer que cette urobiline ne pouvait être résorbée et revenir au foie pour apparaître dans la bile.

Il établit en effet que la suppression de toute trace d'urobiline pouvait être obtenue, au moins pendant un temps limité, au moyen de purgations énergiques qui vident l'intestin : or à ce moment l'intoxication faisait apparaître de grandes quantités d'urobiline dans la bile et dans l'urine, bien qu'il n'y eût plus trace de pigment dans l'intestin.

Il ajouta que l'apparition d'urobiline après l'intoxication est très précoce et se fait en quelques heures, alors que par l'absorption de bile l'apparition de l'urobilinurie demande plusieurs jours. Les quantités d'urobiline qui apparaissent dans la bile et l'urine, dans les expériences de Fischler, sont d'ailleurs hors de proportion avec les quantités minimales du même pigment qu'il trouvait dans les selles.

Enfin, l'absorption directe par un des chiens opérés, d'une petite quantité de bile, n'amena aucune urobilinurie.

rie, bien qu'il y ait eu augmentation de la teneur des selles en urobiline à la suite de cette ingestion.

Tous ces arguments sont excellents pour défendre la théorie hépatique ; ils se concilient fort bien avec les autres théories de l'urobiline, comme la théorie tissulaire, mais sont fort peu conciliables avec la théorie entéro-hépatique, puisqu'elles tendent à nier la résorption même de l'urobiline intestinale.

Ce n'est pas le seul cas où les deux théories différentes soutenues par Fischler l'ont mené à des contradictions.

Mais d'où provenait l'urobiline ainsi décelée par lui chez tous ses animaux d'expérience ? Fischler entreprit toute une série de recherches pour élucider la cause de ce fait anormal.

Il étudia d'abord l'influence possible de la nourriture et ne constata aucune modification dans la teneur des selles en urobiline chez un chien opéré par lui et soumis pendant quinze jours à une alimentation exclusive par du lait et du pain.

Il songea aussi à la possibilité de transformation en urobiline du pigment sanguin, qui pouvait être ingéré avec la viande, ou résulter d'hémorragies dans le tube digestif. Cette transformation, que certains auteurs, comme Steensma par exemple, considèrent comme possible dans ce cas, ne semble pas se produire en réalité : Fischler fit ingérer à l'un de ses chiens jusqu'à 1/4 de litre de sang, sans pouvoir déceler, dans les selles goudronneuses qui suivirent, une augmentation de la quantité d'urobiline.

Nous pouvons rapprocher ce fait des constatations faites sur un malade atteint d'occlusion complète du canal cholédoque et dont nous résumons l'observation plus loin :

des hémorragies abondantes du tube digestif n'amènèrent dans les selles, qui auparavant étaient complètement privées d'urobiline, aucune trace de ce pigment.

Ayant ainsi écarté la possibilité d'une origine extérieure pour l'urobiline qu'il trouvait dans les selles de ses chiens, Fischler attribua cette origine à un apport de pigment par voie sanguine.

Mais, partisan de la théorie entéro-hépatique dans tous les cas où ne s'applique pas sa théorie hépatique, il n'admet pas que le pigment qui passe du sang dans l'intestin puisse être de l'urobiline, qui ne peut provenir que de l'intestin.

Il admet par contre que la bilirubine peut jouer un rôle important, car il note que l'un de ses chiens dont la fistule s'était complètement obstruée, devint très ictérique et présenta un accroissement considérable de la quantité d'urobiline contenue dans ses selles : il admet que dans ce cas la bilirubine a passé du sang dans l'intestin et y a subi la réduction habituelle en urobiline.

Mais, pour lui, cette explication ne saurait s'appliquer à tous les cas : en particulier il insiste sur le fait que l'ictère manquait souvent, que la recherche de la bilirubine dans l'urine (qu'il pratiquait il est vrai à l'aide de la réaction de Gmelin) pouvait rester négative et qu'il trouvait cependant de l'urobiline dans les selles.

Il ajoute même que de légères variations dans le degré de l'ictère n'ont pas amené de changements appréciables dans la teneur des selles en urobiline, qui resta constamment très faible.

En résumé, il admet qu'un ictère accentué peut s'accompagner du passage de bilirubine dans l'intestin, mais que, dans les conditions habituelles de ses expériences, ce passage n'a pas dû se produire.

Il ne propose d'ailleurs aucune autre explication et laisse la question en suspens.

Les expériences de Wilbur et Addis

Dans l'important mémoire que les auteurs américains ont consacré à l'étude de l'urobiline se trouvent exposées des recherches effectuées chez le chien sur la persistance de l'urobiline dans les selles malgré l'occlusion du cholédoque.

Les expériences de Wilbur et Addis sont intéressantes à mettre en parallèle avec celles de Fischler, les techniques employées ayant été sensiblement les mêmes.

Les auteurs américains ont trouvé en général des quantités d'urobiline beaucoup plus fortes que celles qu'avait signalées Fischler, on peut en trouver la raison d'ailleurs dans la différence entre les techniques employées pour la recherche et le dosage de l'urobiline, que nous résumons ici :

Wilbur et Addis pratiquent simultanément le dosage de l'urobiline et de l'urobilinogène au moyen d'une méthode spectrophotométrique, basée sur l'étude des bandes d'absorption présentées par la solution, à laquelle on a ajouté successivement une solution alcoolique saturée d'acétate de zinc et du réactif d'Erllich ; on dilue la solution jusqu'à ce que les bandes d'absorption disparaissent. La recherche porte sur 3 centimètres cubes.

Fischler fait porter la recherche sur 1 centimètre cube de liquide, qu'il additionne de solution alcoolique saturée d'acétate de zinc, à plusieurs reprises, en filtrant chaque fois (ce qui entraîne des pertes d'urobiline). De plus, il cherche uniquement l'urobiline, après avoir laissé la solution à la lumière pendant plusieurs heures pour oxyder l'urobilinogène (ce qui, comme l'ont montré Wilbur et Addis, détruit une partie de l'urobiline).

Il dilue ensuite la solution jusqu'à ce que la fluorescence disparaisse ; cette méthode semble devoir donner des chiffres trop faibles quand l'urobiline n'est présente qu'en petite quantité.

En prenant pour base de comparaison les quantités admises comme normales, évaluées avec les unités propres à chacun des auteurs, on constate que, pour Fischler, les quantités d'urobiline persistant dans l'intestin des chiens opérés sont plusieurs centaines de fois plus faibles que les quantités normales. Pour Wilbur et Addis elle peuvent atteindre le dixième, le tiers et parfois davantage, de ces mêmes quantités.

D'autre part les divers chiens étudiés par Wilbur et Addis se sont comportés de manières bien différentes après l'opération : dans les tableaux que nous avons reproduits plus haut, nous avons groupé ces chiens en 2 séries : Les deux chiens de la première série présentèrent des urobilinuries parfois fort importantes, tandis que ceux de la seconde série n'en présentèrent jamais.

Si nous remarquons que ces chiens n'ont été soumis à aucune des expériences d'intoxication pratiquée par Fischler sur ses animaux d'expériences, nous voyons que l'apparition d'urobiline dans l'urine des chiens opérés peut dépendre d'autres facteurs que ces intoxications : ceci nous paraît enlever une partie de leur valeur aux résultats obtenus par Fischler et signalés plus haut.

Wilbur et Addis n'ont d'ailleurs pas étudié spécialement les causes de cette différence entre leurs animaux. Ils se contentent de noter que l'autopsie d'un chien (le chien A), qui avait présenté une urobilinurie constante et considérable après l'opération, leur a montré une cirrhose étendue, chez ce seul animal.

D'autre part Wilbur et Addis admettent parfaitement

l'existence d'urobiline dans l'urine des chiens opérés, et font remarquer que cette urobiline ne peut provenir de l'intestin.

C'est même sur cette présence d'urobiline, contradictoire avec le point de départ même de la théorie entéro-hépatique, qu'ils basent leur explication de la persistance de l'urobiline intestinale malgré l'occlusion du canal cholédoque : ils admettent en effet une diffusion dans l'intestin de l'urobiline contenue dans le sang.

Quant à la présence d'urobiline dans la circulation, ils tendent à l'expliquer par une intervention directe du foie, parce que, d'après eux, c'est le seul organe qui soit en contact avec du pigment dans le cas. Cette affirmation n'est pas absolument légitime, comme nous le verrons bientôt.

Mais le sang ne contient pas toujours de l'urobiline, comme le montre l'absence fréquente d'urobilinurie, et Wilbur et Addis le reconnaissent. Comment expliquer dans ce cas la persistance de l'urobiline dans l'intestin ? Les auteurs américains ne peuvent donner à cette question de réponse précise, car ils n'admettent pas la présence habituelle de bilirubine dans le sang et l'urine de leurs animaux opérés. Mais ils se basent, pour affirmer que la présence de bilirubine n'intervient pas, sur ce fait que l'urobiline existait même dans l'intestin de chiens qui n'étaient pas ictériques. Or, comme nous le verrons, l'ictère ne survient pas chez le chien aussi aisément que chez l'homme, parce que la bilirubine est éliminée par lui beaucoup plus facilement : l'absence d'ictère n'était donc pas suffisante pour permettre d'affirmer qu'il n'y avait pas de bilirubine dans le sang.

Il y a bien quelques cas où Wilbur et Addis ont noté chez leurs animaux l'apparition de l'ictère, mais,

même dans ce cas, ils ne semblent pas admettre la possibilité du passage de la bilirubine dans l'intestin.

En résumé, nous nous trouvons en face de deux explications, mais qui ne résolvent pas la question d'une manière complète : pour Fischler excrétion de bilirubine du sang dans l'intestin, pour Wilbur et Addis excrétion d'urobiline, chacune de ces interprétations ne pouvant expliquer tous les cas.

De plus la théorie entéro-hépatique nous est apparue fort peu satisfaisante et contraire à trop de faits d'expérience pour constituer un point de départ très sûr pour l'explication de ces faits.

Expériences de M. Brulé sur l'influence de la rétention biliaire

Aussi avons-nous cherché si une interprétation plus satisfaisante et plus complète ne pouvait être obtenue en partant d'une théorie différente. Nous croyons l'avoir trouvée en prenant comme point de départ la théorie tissulaire de l'urobilinurie : celle-ci admet la formation de l'urobiline au sein des tissus aux dépens des pigments biliaires, lorsque ceux ci sont retenus dans l'organisme.

M. Brulé qui accepte, en la complétant, cette théorie, a montré précisément avec quelle fréquence se produit cette rétention des éléments de la bile, sous l'influence de causes multiples.

Cette théorie est parfaitement en accord avec les nombreux cas d'urobilinurie qui ont été signalés, alors que tout écoulement de bile dans l'intestin était supprimé. Rappelons seulement que Gerhardt, Vitali, ont observé cli-

niquement de l'urobiline dans l'urine dans ces conditions. Les tableaux d'expérience de Fischler la mettent en évidence avec une grande fréquence chez le chien, ainsi que ceux de Wilbur et Addis ; ces derniers auteurs la signalent également chez certains des malades observés par eux, et rappellent que Hoppe Sryler, Tsuchuya, Fischer et Meyer Betz avaient déjà fait la même constatation.

Pour que la théorie tissulaire ainsi reprise par M. Brulé puisse fournir une explication satisfaisante des faits observés au cours des expériences pratiquées sur les chiens à qui on avait lié le canal cholédoque et pratiqué une fistule biliaire, il était nécessaire d'abord d'établir solidement la réalité de l'existence de rétentions biliaires dans ces conditions expérimentales et de montrer que celles-ci entraînent bien cette imprégnation des tissus par les pigments, qui est nécessaire à la production de l'urobiline.

Il se trouve précisément que dans la plupart des expériences que nous avons signalées jusqu'ici, celle-ci existait certainement ; l'exposé des recherches de Fischler, par exemple, renferme de nombreux détails qui montrent avec quelle fréquence ses animaux ont dû présenter des rétentions biliaires.

Sans parler de l'ictère qu'il signale chez plusieurs de ses chiens, il eut à plusieurs reprises à désobstruer les canules d'évacuation de la bile, et dut même intervenir chez un de ses animaux pour rétablir par une nouvelle opération la perméabilité de la fistule, qui s'était refermée. Il signale également qu'il était nécessaire de dilater les fistules, de temps à autre, à l'aide de lamineires.

Enfin, dans la plupart de ses observations, il signale l'apparition de traces de bilirubine dans les urines, aussi bien dans la période qui suivait immédiatement l'opéra-

tion, qu'au cours des intoxications provoquées ensuite par lui.

Wilbur et Addis, comme nous l'avons dit, signalent aussi de l'ictère dans plusieurs cas ; mais n'ayant pas eu leur attention attirée sur ce point, ils n'ont pas recherché les pigments biliaires dans l'urine, dans les cas où l'ictère n'était pas apparent.

La réalité d'une rétention biliaire, chez les chiens opérés de la manière que nous avons décrite, avait déjà été l'objet de recherches de M. Brulé, qui avait remarqué avec quelle facilité elle se produit dans ces conditions ; que la canule s'obstrue légèrement, que le pansement ait été trop serré, parfois même sans cause apparente, on voit apparaître dans l'urine les sels biliaires et les pigments, qui témoignent d'une rétention des éléments de la bile, sans que pourtant l'ictère apparaisse : d'où le nom de rétentions biliaires latentes qu'a donné M. Brulé à ces faibles rétentions.

Il est à remarquer que le pigment trouvé dans l'urine dans ce cas est en général de la bilirubine : le chien excrète celle-ci avec une extrême facilité, ce qui peut s'expliquer par l'existence d'un seuil d'excrétion très bas pour cette substance.

Il en résulte que, chez le chien, la production d'urobiline dans les tissus et son élimination par l'urine est beaucoup moins fréquente que chez l'homme. Le chien n'est donc pas un animal qui convienne parfaitement aux recherches sur l'urobiline : ceci a été reconnu d'ailleurs par Fischler et par Wilbur et Addis, qui dans leur travail insistent sur ce point d'une manière toute particulière. Les auteurs américains ajoutent que, s'ils ont pourtant conservé le chien comme animal d'expérience, c'est parce que le che-

val, le lapin et le chat, qu'ils ont étudiés également, leur ont donné des résultats encore moins satisfaisants.

L'imprégnation des tissus par le pigment biliaire et la formation d'urobiline qui en résulte permet d'expliquer très aisément la persistance de l'urobiline, tant dans l'urine que dans les selles, au cours des occlusions expérimentales du canal cholédoque ; l'urobiline présente dans le sang peut, grâce à sa grande diffusibilité, passer dans l'intestin comme elle passe dans l'urine.

D'ailleurs la présence constante de bilirubine dans le sang permet d'expliquer par le passage de ce pigment dans l'intestin suivie de la réduction qu'il y subit à la manière habituelle, la présence d'urobiline intestinale en l'absence d'urobilinurie, c'est-à-dire quand l'urobiline est absente du sang.

Comme nous l'avons vu, les expériences antérieures laissent soupçonner la fréquence des rétentions biliaires ; mais, pour établir avec certitude l'existence de ces rétentions et leur rôle exact, il était absolument nécessaire de reprendre ces expériences : c'est ce qu'a fait M. Brulé qui a étudié pendant fort longtemps l'excrétion des pigments, tant dans les selles que dans l'urine, chez deux chiens auxquels il avait pratiqué une résection du canal cholédoque entre deux ligatures, suivie de l'établissement d'une fistule biliaire.

Voulant se rendre compte du rôle des rétentions biliaires dans les phénomènes qu'il observait, il prit soin d'étudier quotidiennement l'excrétion des pigments et des sels biliaires dans les urines, celle des pigments dans l'intestin, et il obtint les résultats que nous reproduisons plus loin.

La recherche systématique des éléments de la bile dans

l'urine présentait, au point de vue qui nous occupe, de sérieux avantages.

En effet, comme nous l'avons vu, il n'est guère possible de se rendre compte de l'existence d'une rétention biliaire chez le chien que par l'étude des urines : puisque l'ictère survient rarement chez cet animal, la constatation de la présence simultanée de sels biliaires et de bilirubine ou d'urobiline dans les urines, est le seul moyen dont nous disposions pour la déceler.

C'est surtout l'étude des urines qui nous permet de suivre ces rétentions biliaires et d'en étudier les conséquences. En provoquant une obstruction progressive de la canule qui conduit la bile au dehors chez les animaux d'expérience, on accroit à volonté la rétention des éléments de la bile. On verra, dans les tableaux d'expérience, la régularité avec laquelle cette obstruction provoque un accroissement de l'excrétion de pigments dans l'intestin.

Au contraire l'étude de la bile, que pratiquait Fischler, présente à ce point de vue de gros inconvénients : impossibilité de se rendre compte du degré et même de l'existence d'une rétention biliaire, et surtout impossibilité de provoquer des rétentions biliaires complètes, puisqu'il est indispensable de recueillir la bile ; Fischler a été conduit d'ailleurs à sacrifier un de ses animaux chez lequel il ne parvenait pas à rétablir la perméabilité de la fistule.

Enfin, l'étude des urines permet d'échapper à une grosse objection qui a été faite à Fischler à plusieurs reprises, notamment par Gerhardt et Neubauer, celle de la formation d'urobiline dans les voies biliaires infectées.

Il faut noter en effet que Fischler trouvait souvent, au bout de quelque temps, de l'urobiline dans la bile de ses chiens, même en dehors de toute expérience d'intoxication :

Lui-même attribue cette apparition à une transformation de la bilirubine par les bactéries qui pullulent dans les voies biliaires ; il éprouve d'ailleurs de grandes difficultés à écarter l'objection qu'on a tirée de ce fait contre l'interprétation qu'il donne à ses expériences.

Les méthodes de recherches utilisées dans les expériences que nous rapportons ci-dessous sont suffisamment sensibles pour déceler les faibles quantités d'urobiline, car nous savons que chez le chien on a souvent à tenir compte de quantités minimales.

Dans l'urine, la méthode utilisée a été la suivante : une quantité suffisante d'urine est déféquée par le réactif de Denigès puis filtrée, additionnée de chloroforme thymolé qui entraîne l'urobiline ; la solution dans le chloroforme thymolé est additionnée d'acétate de zinc en solution alcoolique au 1/100. Une fluorescence très nette, surtout visible au soleil, révèle la présence de traces très faibles d'urobiline.

Dans les selles, la recherche était conduite de la manière suivante : les selles étaient broyées avec une petite quantité de persulfate d'ammoniaque en poudre, qui oxyde le chromogène, puis additionnées d'alcool amylique. C'est dans celui-ci, soigneusement décanté et bien débarrassé de toute trace d'eau, que l'on recherchait la fluorescence caractéristique par addition de solution alcoolique d'acétate de zinc au 1/100.

Enfin, toutes les causes d'erreur signalées par les auteurs qui avaient effectué auparavant ces expériences ont été soigneusement évitées. Nous les rappelons ici en quelques mots :

L'absorption de bile par les chiens en expérience, source de tant d'ennuis pour Fischler, devait être évitée ; il est évident que si les chiens à qui on a pratiqué une fistule biliaire peuvent lécher leur bile, dont ils sont très friands, ils introduisent dans leur tube digestif de la bilirubine qui

peut s'y transformer en urobiline et fausser ainsi les recherches. Dans les expériences de M. Brulé la bile était reçue dans un vase plat maintenu contre l'abdomen de l'animal par une gouttière ; le chien était ainsi mis dans l'impossibilité absolue de lécher sa fistule.

Une autre cause d'erreur signalée par Steensma était particulièrement aisée à éviter dès qu'on la connaissait : d'après cet auteur lorsque le chien se salit, soit avec son urine, soit avec sa bile, il peut introduire de la bile dans son tube digestif en se léchant, même fort longtemps après qu'il s'est souillé.

Il est, par contre, très difficile d'éviter que les urines ne viennent souiller les selles. Fischler signale cette cause d'erreur et y insiste avec raison. Dans les expériences que nous rappelons ci-dessous, les plus grandes précautions ont été prises pour l'éviter.

Enfin, comme l'ont vu Wilbur et Addis, le mélange accidentel de la bile et des matières constitue également une cause d'erreur non négligeable, car la bile peut contenir de l'urobiline qui passe ainsi dans les selles. En prenant soin que la bile ne s'écoule pas librement au dehors et en la recueillant au fur et à mesure de sa production dans le pansement qui l'absorbe ou dans un récipient spécial, on a pu acquérir la certitude que cette cause d'erreur n'est pas intervenue pour fausser le résultat des expériences que nous relatons ci-dessous.

Ajoutons enfin que les chiens ont été nourris pendant toute la durée de ces expériences avec de la soupe maigre, du pain et des débris de viande, ce qui supprimait également la possibilité d'un apport alimentaire accidentel de pigment.

Comme on le voit, la rétention biliaire présente des

degrés très variables dans la première période; la bilirubine, les sels biliaires, l'urobiline ont apparu et disparu

*Chienne n° 1. — Opération pratiquée
le 12 août*

	URINES			MATIÈRES
	Bilirubine	Acides biliaires	Urobiline	Stercobiline
13 août				
14 —	++	+	0	++
15 —	+++	+++	++	
17-18-19-20 août	+		0	+
21-22 août	0	0	0	0
24-25 —	+		+	+
26 —	+	++	+	traces
27 —	+		0	traces?
28 —	+		0	traces
29 —	0		+	+
30 —	0	++	+	+

La canule est obstruée et l'écoulement de bile au dehors est ainsi entièrement supprimé à partir de ce jour.

31 août	+++		+	+
1 ^{er} septembre	+++	+++		+
2-3-4 —	+++		++	++
5 —	+++		0	++
6 —	+++		+	+

Chienne n° 2. — Opérée le 11 Septembre

	URINES			MATIÈRES
	Bilirubine	Acide biliaires	Urobiline	Stercobiline
15 Septembre	traces		0	
16 —			0	+
17 —			0	0
19 et 20 —	0		0	0
25 —	0		traces	traces
26 —	0		traces	traces faibles
27 —	+		traces	traces
28 —	0		0	

La canule est alors obstruée progressivement, et l'écoulement de la bile est ainsi progressivement entravé, puis supprimé.

29 —	0		0	0
30 —	0		+	+
1 ^{er} Octobre	++++	+	+	+++
2 —	++++		+	++
3-4 —	++++	++++	0	+
5 —	++++	++++	traces	+
6-7-8 —	++++	++++	0	traces
9-10-11-12 Octobre	++++	++++	+	++
14-15 —	++++	++++	0	traces
16 —	++++	++++	0	traces
17 —	++++		0	0
19 —	++++	++++	+++	++
21-22 —	++++	++++	0	+
24-25-26 Octobre	0	0	0	0
27 —	+++	+++	+	++
28-29-30 Octobre	+++	+++	++	+++

L'animal est sacrifié le 30 octobre.

dans les urines et la stercobiline n'a existé que d'une manière intermittente dans l'intestin.

Dès qu'une rétention biliaire complète a été provoquée par obstruction de la canule, la quantité de stercobiline contenue dans l'intestin a augmenté d'une manière très notable, et son maximum d'accroissement a coïncidé avec la présence dans l'urine d'assez grandes quantités d'urobiline.

Dans ces expériences la bilirubine était recherchée à l'aide de la réaction de Grimbert, les sels biliaires par la réaction de Hay, l'urobiline et la stercobiline par les procédés décrits plus haut.

Ces expériences nous paraissent confirmer avec la plus grande netteté les résultats expérimentaux obtenus par les auteurs cités précédemment au sujet de la grande fréquence de la persistance de l'urobiline dans les selles des animaux dont on a lié le canal cholédoque.

Mais elles nous paraissent, de plus, faire particulièrement ressortir l'étroite dépendance qui existe presque toujours entre cette persistance et la présence dans les urines et le sang de pigments biliaires normaux ou modifiés. La présence d'urobiline dans les urines et la circulation semble en particulier entraîner presque constamment celle de la stercobiline dans l'intestin, ce qui nous paraît parler en faveur d'un passage direct d'urobiline dans celui-ci par voie sanguine.

Elles montrent enfin que l'accroissement du degré de la rétention biliaire a une influence manifeste sur la grandeur de ce passage ; quand la bilirubine s'accumule dans le sang, la quantité d'urobiline croît presque toujours dans l'intestin et dans les selles.

Les conditions les plus favorables seront réalisés par

la présence simultanee, dans les urines et dans le sang, de bilirubine et d'urobiline : les deux pigments dans ce cas pourront passer dans l'intestin, et l'urobiline qui proviendra de la réduction de la bilirubine viendra s'ajouter dans les selles à celle qui proviendra directement du sang.

Il nous paraît donc expérimentalement bien établi que chez le chien l'occlusion expérimentale du canal cholédoque ne suffit pas à faire disparaître les pigments de l'intestin et les selles.

SECONDE PARTIE

CHAPITRE III

LA PERSISTANCE DE L'UROBILINE DANS LES SELLES, DANS LES AFFECTIONS QUI S'ACCOMPAGNENT DE RÉTENTION BILIAIRE TOTALE

Les faits expérimentaux que nous venons d'exposer soulèvent tout naturellement la question de savoir si la persistance de pigment dans l'intestin malgré l'arrêt du cours de la bile peut aussi se rencontrer chez l'homme.

Certaines affections, par l'arrêt complet du cours normal de la bile qu'elles provoquent, peuvent réaliser chez le malade qui en est atteint des conditions analogues à celles dans lesquelles se trouvaient les animaux d'expérience.

Nous avons réuni un certain nombre d'observations de ce genre, et elles nous paraissent démontrer que la persistance de pigment dans l'intestin, malgré la rétention biliaire complète, se produit avec une fréquence suffisante pour qu'il soit nécessaire d'en tenir compte.

Mais, pour réaliser cette étude clinique dans de bonnes conditions, il y avait à surmonter un obstacle qui ne se rencontrait pas chez l'animal ; on pouvait être certain en

effet que chez celui-ci une occlusion parfaite du canal cholédoque était réalisée avec la technique utilisée.

Chez l'homme, cette certitude est au contraire extrêmement difficile à obtenir, car, d'une part les procédés dont nous disposons pour apprécier la perméabilité du canal cholédoque sont en nombre fort restreint, et, d'autre part, certains d'entre eux ne sont pas absolument probants.

Il en est un en particulier qu'il ne nous était pas possible d'employer, comme on le concevra facilement, c'est celui qui se base précisément sur la présence ou l'absence de pigment dans l'intestin pour affirmer ou nier la perméabilité des voies biliaires. Il a été pourtant extrêmement employé et cela pouvait d'ailleurs sembler légitime tant qu'on ne soupçonnait pas la possibilité d'arrivée de pigment par une autre voie. On l'a utilisé beaucoup pour les recherches sur l'origine intestinale de l'urobiline et nous verrons qu'il pouvait en effet ressortir d'observations multipliées un parallélisme impressionnant entre l'apparition d'urobiline dans l'intestin et dans l'urine.

Un procédé très sûr, mais d'une utilisation beaucoup plus malaisée, consiste à vérifier l'obstruction à l'occasion d'une opération ou par l'autopsie : chez des malades atteints de lithiase, de cancer des voies biliaires, de l'ampoule de Vater, on peut avoir l'occasion d'effectuer cette vérification. Mais les affections qui donnent lieu à une occlusion mécanique complète des voies biliaires sont extrêmement rares, et les observations que nous avons pu relever dans la littérature de malades atteints d'occlusion complète, dont on avait étudié les selles, sont fort peu nombreuses.

Il est vraisemblable d'ailleurs que, dans nombre de cas, la présence de pigments dans les selles a dû simplement faire penser à une occlusion incomplète des voies biliaires.

Cependant nous pouvons signaler d'abord l'observation de GERHARDT que nous avons citée au début de la première partie de ce travail : un malade atteint de néoplasme de la vésicule présentait de l'urobiline fécale dans les selles, et de l'urobilinurie, bien que l'obstruction fut complète.

FISCHLER, dans son ouvrage, rapporte avoir trouvé du pigment dans les selles décolorées d'un malade qui présentait une occlusion complète du canal cholédoque. Les seuls détails qu'il donne à propos de cette observation sont que son malade avait présenté une rupture de la vésicule sans que la communication des voies biliaires avec l'intestin se fut rétablie. L'urobiline persistait dans l'intestin, mais non dans l'urine.

Le même auteur cite également deux observations de SCHORLEMMER, qui a constaté la présence d'urobiline dans l'intestin de deux malades présentant une occlusion complète du cholédoque, mais il ne donne aucun détail sur ces observations.

Le travail de WILBUR et ADDIS renferme quatre observations de malades dont le canal cholédoque était complètement imperméable, et chez lesquels fut pratiquée la recherche de l'urobiline dans les selles et dans l'urine.

Dans 3 cas, l'un de néoplasme de l'estomac, un autre de néoplasme du pancréas, le troisième de néoplasme du duodénum, il n'y avait d'urobiline ni dans l'intestin ni dans l'urine.

Mais, dans un cas de cancer du canal hépatique, ces auteurs constatèrent la présence d'urobiline dans l'intestin en quantité notable, bien qu'il y eut occlusion complète des voies biliaires. Ils examinèrent les selles de ce malade pendant un temps prolongé, puisque leur observation dura trente-quatre jours, au cours desquels la présence d'urobi-

line fécale fut notée par eux d'une manière constante.

Ces observations, comme on peut le voir, sont peu nombreuses et ne donnent guère de détails sur le fait qui nous occupe. Nous voyons cependant que cette présence d'urobiline dans l'intestin, malgré l'arrêt du flux biliaire, a été signalée par des observateurs assez nombreux et on peut s'étonner que le fait n'ait guère attiré l'attention jusqu'ici, bien qu'il présente un certain intérêt clinique.

Il nous est possible d'ajouter des observations nouvelles à l'appui de celles qui précèdent et nous réunissons dans le tableau ci-dessous 7 cas d'occlusion des voies biliaires par calcul ou par néoplasme. Les malades étudiés ont été suivis régulièrement durant tout le temps où cela a été possible : l'examen quotidien des selles et de l'urine permet seul, en effet, de mettre en évidence les variations assez capricieuses dans l'apparition et la disparition de l'urobiline.

Ces observations nous ont été communiquées, ainsi que celles que l'on trouvera plus loin, par M. Brulé, qui les a recueillies dans les services des Professeurs Vidal et Quénu. Nous nous sommes efforcés d'en résumer ci-contre les points les plus caractéristiques.

	URINES			SELLES
	Pigments biliaires	Acides biliaires	Urobi- line	Stercobi- line
Mme Th... Calcul du canal cholé- doque.				
Crises douloureuses durant de- puis 9 mois.				
2 juillet.	+	0	++++	++
3 juillet.	+	+	++++	
4 juillet. <i>Hémoconies</i> = 0	++++	++	++	
Opération le 14 juillet.				
D... Cancer du cholédoque.				
10 mai.	+++	++	++	
12 mai.				0
13 mai.	+++	++	++	0
16 mai. <i>Hémoconies</i> = 0		++	+	0
28 mai la vésicule biliaire est abouchée à l'intestin grêle.	+++	++	0	
29	+++	++	0	
Mort avec cholédoque dilaté.	+			
Mme S... Ictère lithiasique.				
Crise douloureuse ayant débuté le 9 mai.				
10 mai.	+++	++	+++	++
12 mai. <i>Hémoconies</i> = 0				
17 mai. Opération : calculs de cholédoque et de l'hépa- tique.				
Maz... Cancer du cholédoque.				
12 juillet.	++++	++	0	0
13 juillet.	+++		0	
Mme C... Cancer du Cholédoque.				
12 mai.	+++	+	0	0
14 mai.	+++	+	0	
16 mai. La vésicule biliaire est abouchée au duodénum.	++	++	0	
17 mai.	++	++	0	
19 mai. <i>Hémoconies</i> = 0	++		++	0
21 mai (la bile recommence à passer dans l'intestin).	+++	++	+++	+++
Gaol... Pancréatite.				
16 mars.	+++	0	0	traces
8 avril. <i>Hémoconies</i> = 0	+++		0	traces
10 avril. <i>Hémoconies</i> = 0	+++	+++	0	+
14 avril.				
20 avril.			0	0
Mme P... Cancer du cholédoque.				
23 juin.	+++	++	0	
24 juin. Ictère depuis 3 mois.		++	traces	pas de selle
25 juin. Grand amaigrisse- ment.	+++	+++	+	0
26 juin. Pas de crises dou- loureuses.		++	+	0
27 juin. <i>Hémoconies</i> = 0	+++	++	+	+
28 juin.	+++	+++	+	+ traces
2 juillet.	++	0	+	
3 juillet.	+++	++	traces	0

On remarque immédiatement que quatre de ces malades ont présenté de la stercobiline en quantité considérable dans leurs selles, bien que l'obstruction des voies biliaires fut sûrement complète, ainsi que le montra, pour les uns l'opération, pour les autres l'autopsie.

Il est tout à fait fréquent aussi de constater l'apparition de l'urobiline dans les urines malgré l'obstruction des voies biliaires et parfois aussi malgré l'absence complète d'urobiline dans l'intestin.

Nous ferons remarquer enfin que l'épreuve des hémocories, c'est-à-dire la recherche dans le sang des hémocories quelques heures après l'absorption de 20 grammes de beurre, a été pratiquée chez tous ces malades. Cette épreuve, qui renseigne fidèlement sur l'arrivée des acides biliaires dans l'intestin, s'est montrée négative dans tous les cas où la vérification directe montra ultérieurement la réalité d'une obstruction complète.

Nous verrons plus loin quel parti a pu être tiré de cette épreuve pour étendre les recherches à des cas de rétention biliaire complète, qui ne permettent presque jamais la vérification directe de l'occlusion biliaire.

Il existe en effet toute une série d'affections, au cours desquelles il y a des rétentions biliaires complètes, et qui échappent complètement à une étude menée avec le procédé employé pour toutes les observations antérieures : nous citerons par exemple les ictères catarrhaux, les ictères infectieux, les ictères qui surviennent parfois au cours des cures par l'arsénobenzol. Dans tous ces cas il n'y a pas de vérification opératoire possible, ni le plus souvent d'autopsie à pratiquer.

Les travaux antérieurs de M. Brulé ont montré pourtant qu'il peut exister dans des cas de ce genre des réten-

tions biliaires totales plus ou moins prolongées : l'épreuve des hémococonies dont nous avons parlé plus haut, jointe à la recherche des sels biliaires dans les urines, permet de s'en rendre compte aisément.

Nous nous proposons d'exposer ici les résultats qui ont été fournis dans un certain nombre de cas par cette épreuve au point de vue qui nous occupe : nous verrons que dans ces cas, bien qu'aucune trace de bile n'arrive dans l'intestin pendant un temps parfois fort long, l'urobiline peut se rencontrer pourtant dans les selles, surtout quand elle se rencontre dans l'urine.

Ce fait avait été remarqué d'ailleurs par de nombreux observateurs, mais avait été interprété à rebours de sa véritable signification : c'est surtout de l'étude des apparitions et disparitions successives de l'urobiline au cours des ictères par rétention qu'on avait voulu tirer la preuve de l'origine intestinale de ce pigment. On remarquait en effet un parallélisme fréquent entre l'apparition d'urobiline dans l'urine et sa réapparition dans les selles : les observations rapportées par Carrié dans sa thèse font ressortir ce parallélisme d'une manière frappante.

Nous verrons qu'il en est de même dans la plupart de nos observations : mais l'épreuve des hémococonies, qui n'avait pas été pratiquée auparavant, nous a permis de voir que la bile n'arrivait pas en réalité dans l'intestin dans ces cas. Il en résulte que l'urobiline fécale que l'on peut caractériser dans l'intestin ne provenait pas d'une transformation de la bile, mais d'une diffusion directe du pigment contenu dans le sang. L'urobiline étant très diffusible passe le plus facilement et cela explique que lorsqu'elle existe dans le sang elle s'excrète aussi bien par l'intestin que par le rein. Dans d'autres cas comme nous

le verrons, la bilirubine elle-même peut s'excréter de la même manière quoique en moindre quantité.

Il faut noter ici que, pour que l'épreuve des hémococonies possède toute sa valeur dans le cas qui nous occupe et constitue un signe certain de l'arrêt du cours normal de la bile, il était nécessaire d'établir que les acides biliaires continuaient à être produits. La réaction de Hay permet précisément de les caractériser dans l'urine fraîche avec la plus grande facilité et l'on pourra constater, dans les observations qui suivent, que leur présence y a été décelée très régulièrement.

Avant d'exposer ces observations il nous est nécessaire, pour être complet, de dire quelques mots d'une autre méthode proposée tout récemment pour l'étude des rétentions biliaires. Un auteur américain a cherché à obtenir après cathétérisme duodénal une excitation des canaux biliaires par l'introduction par la sonde d'une solution saturée de sulfate de magnésie.

On constate en effet que cette injection peut donner lieu à une abondante chasse biliaire dans certains cas, alors que dans d'autres il ne se produit rien. Lorsqu'on trouve de la bile, on peut évidemment affirmer la perméabilité des voies biliaires, mais, lorsqu'on n'en trouve pas, on peut incriminer tant de causes d'erreur que l'épreuve perd beaucoup de son intérêt par le diagnostic de l'occlusion : on n'est jamais sûr en effet que la sonde a passé dans le duodénum ; la moindre mucosité l'obstrue d'ailleurs, la moindre contraction du pylore ou du tube digestif sur un point de son parcours empêche de ramener du liquide, de sorte que la méthode est réellement très difficile à utiliser. Nous avons indiqué dans les tableaux où sont résumées les observations d'ictères ayant entraîné des rétentions

biliaires complètes vérifiées, par la recherche des hémococonies, deux cas où ce tubage duodénal a été pratiqué ; il a donné des résultats concordant avec l'épreuve de la recherche des hémococonies.

Nous résumons dans les tableaux qui suivent de nombreuses observations dans lesquelles la réalité de la rétention biliaire a été établie à l'aide de l'épreuve des hémococonies, et qui nous ont été également communiquées par M. Brulé. Ces observations nous paraissent confirmer pleinement les hypothèses que cet auteur avait émises dans un article sur la stercobiline publié en collaboration avec H. Garban en 1920, hypothèses que nous avons reprises et développées plus loin.

	URINES			SELLES
	Bilirubine	Sels bil.	Urobiline	Stercobilin.
L... Ictère par arsénobenzol.				
1 ^{er} juillet : Hémococonies = 0.	+++	++	traces	+++
5 juillet.	+++	+++	traces	+
6 juillet : Hémococonies = 0.				
Y... Ictère par arsénobenzol.				
8 juillet : Hémococonies = 0.	++	+++	traces	+
10 juillet : Hémococonies = 0.	+++	+++	0	+
Mme M... Ictère infectieux.				
26 février 1921 : Hémococonies = 0.	++		+++	+++
M. M... Ictère catarrhal.				
26 février 1921 : Hémococonies = 0.	++		+++	+
1 ^{er} mars : Hémococonies +++ (obstruction terminée).	+++		+++	+++
U... Cancer du pancréas.				
23 février : Hémococonies = 0.	++++		traces très faibles	0
Sondage duodénal = 0.				
A... Ictère par arsénobenzol.				
24 février : Hémococonies = 0.	++		+++	+++
7 mars : Hémococonies = 0.	++		+++	+++
R... Ictère catarrhal.				
12 février : Hémococonies = 0.	++		0	++++
Mme Ch... Ictère infectieux.				
28 janvier : Hémococonies = 0.	+++		++	0
30 janvier : Hémococonies = 0.	+++		+	+
Sondage duodénal = 0.				
31 janvier : Sondage duodénal ramène de la bile.	+++		+++	++++
Mme S... Cirrhose hypertrophique avec ictère.				
28 janvier 1921 : Hémococonies = 0.	+		+++	+(faible)
1 ^{er} février 1921 : Hémococonies = 0.	+++		+++	++++
Lu... Cirrhose avec ictère.				
26 mai : Hémococonies = 0.	+++	+++	0	+++
Mort en ictère grave en 3 jours.				

	URINES			SELLES
	Bilirubine	Sels biliaires	Urobiline	Stercobliline
Mlle Le R... Ictère catarrhal. 9 juillet. 10 juillet : Hémococonies = 0.	+	+	++++	+++++
G... Ictère catarrhal. 30 décembre. 31 décembre : Hémococonies = 0.	+++	+++	0	+
D... Ictère catarrhal. (1919) 13 décemb. au 16 décemb. 17 — Hémococonies = 0. 18 —	++ +++	++ ++	 0	 0
F... Ictère infectieux. 24 mars : Hémococonies = 0.	++		traces	+(trace)
G... Ictère infectieux. 16 avril. 17 — Hémococonies fines et abondantes. 21 — 23 — Hémococonies = 0.	++ +++	 	0 ++ +	0 ++ +
S... Ictère arsenical. 17 avril 1920. Hémococonies = 0.	++		+	0
J... Ictère infectieux. 10 avril. 21 — 23 — Hémococonies = 0. 24 — Puis convalescence.	 ++ ++	 	 0 traces ++	 ++ 0 ++
Mlle G... Ictère par arsénobenzol. 26 mai. 28 — 29 — Hémococonies = 0. 2 juin. Convalescence.	+++ ++ +++	++ ++ ++	++ ++ +++	 ++ +
B... Ictère par arsénobenzol. 14 janv. 1921. Hémococonies = 0. Du 13 au 17 janvier. 18 janvier: Convalescence.	++ ++ 0	++ + traces	++ ++ ++	++ ++ +++
R... Ictère catarrhal. 12 avril 1920. 13 — Hémococonies = 0. 23 — Hémococonies = 0. 28 — 29 — Hémococonies = 0.	+++ +++ ++ ++ ++	 ++ +++ 	0 0 +++ +++ ++	 0 0 0 0

Puis convalescence : le pigment reparait dans les selles et disparaît des urines.

Si nous examinons l'ensemble de ces observations, nous constatons d'abord que la bilirubine se montre constamment présente dans l'urine : tous ces malades présentaient en effet des rétentions biliaires variables, qui étaient totales les jours où l'épreuve des hémococonies s'est montrée absolument négative, tandis que le flux biliaire pouvait se rétablir partiellement à d'autres jours.

A la bilirubine peut se joindre l'urobiline, qui apparaît en général d'une manière assez capricieuse, se montrant et disparaissant d'un jour à l'autre, bien que cliniquement on ne constate pas de différence dans l'état du malade.

C'est dans le cas de présence simultanée de bilirubine et d'urobiline dans l'urine (donc aussi, suivant toutes probabilités, dans le sang) que l'on trouve le plus fréquemment de l'urobiline fécale dans les selles : ce type, que nous pouvons schématiser sous la forme :

Urobiline + bilirubine + stercobiline +

est donc le plus souvent réalisé dans le cas d'arrêt total du flux biliaire duodénal : il s'est présenté dans nos observations dans 47 pour 100 des cas.

Au contraire s'il n'y a pas d'urobiline dans l'urine, elle manque le plus souvent aussi dans l'intestin : ce second type qui répond au schéma :

Urobiline 0 bilirubine + stercobiline 0

s'est présenté dans 15,6 pour 100 des cas.

Ces deux types répondent par conséquent à la majorité des cas (62,7 pour 100) et montrent la fréquence du parallélisme signalé plus haut entre l'excrétion d'urobiline au niveau du rein et au niveau de l'intestin.

Mais on peut trouver encore 2 autres types qui, en adoptant les schémas employés plus haut, répondent le premier à :

Urobiline + bilirubine + stercobiline 0

ce qui s'est présenté dans 18,7 pour 100 des cas et le second répond à

Urobiline 0 *bilirubine* + *stercobiline* +

ce qui s'est présenté dans un nombre de cas égal (18,7 pour 100.

Dans ce dernier cas, on peut supposer que la diffusion de la seule bilirubine du sang dans l'intestin a suffi à donner naissance à une faible quantité d'urobiline.

Sans que nous ayons besoin d'y insister, il est facile de voir que tous ces faits, de même que ceux que les expériences citées dans la première partie avaient établis chez l'animal, ne peuvent absolument pas être expliqués en prenant pour point de départ la théorie entéro-hépatique de l'urobiline.

Ils s'interprètent au contraire très facilement en admettant la théorie tissulaire, par une diffusion secondaire dans l'intestin des pigments biliaires normaux ou des pigments transformés dans les tissus et repris par la circulation.

On voit enfin pourquoi le parallélisme de l'apparition de l'urobiline dans l'urine et dans l'intestin ne pouvait être interprété exactement tant qu'on n'avait pas vu qu'il pouvait exister dans les cas où aucune trace de bile n'arrivait à l'intestin par les voies biliaires normales.

Un dernier point qui ressort des observations présentées plus haut, c'est que ni la présence de bilirubine ni la présence même d'urobiline dans la circulation n'entraînent nécessairement l'apparition d'urobiline fécale dans l'intestin. Ce que nous connaissons de la grande diffusibilité de l'urobiline et de son chromogène rend un peu étonnante une telle constatation, qui reste encore obscure pour nous. Nous n'avons pu trouver en effet dans les circonstances particulières aux malades qui ont fait l'objet de ces obser-

vations l'explication de cette absence de pigment dans l'intestin, malgré sa présence en grande abondance dans l'urine, et vraisemblablement dans le sang, et nous ne pouvons émettre à ce sujet que des hypothèses.

D'une part nous savons, et les expériences de Wilbur et Addis ont mis ce fait en évidence avec la plus grande netteté, que l'urobiline et son chromogène sont des pigments d'une extrême fragilité : une oxydation un peu trop vivement menée les détruit facilement et nous ne savons pas caractériser les produits de leur destruction : il est donc possible que les quantités de pigment, en général assez faibles, qui peuvent parvenir dans l'intestin par diffusion, y soient détruits par exemple par l'action des bactéries qui pullulent dans le tube digestif privé de bile de ces malades.

Mais il est une autre hypothèse que les travaux du professeur Roger signalés dans notre historique permettent d'envisager. Cet auteur a montré en effet que la nature des substances qui se trouvaient dans l'intestin pouvait jouer un rôle considérable dans la diffusion du pigment contenu dans le sang : en injectant de la bilirubine dans les veines de chiens auxquels il avait lié le canal cholédoque et pratiqué une fistule de Thiry Vella, il a constaté que le pigment ne passait dans l'intestin que si celui-ci contenait une matière grasse.

Il est donc possible qu'il y ait dans certains cas une intervention d'un facteur de ce genre et que, chez l'homme comme chez le chien, la bilirubine qui s'accumule dans le sang au cours des rétentions biliaires soit ainsi « attirée » dans l'intestin par l'action élective de certaines substances contenues dans celui-ci.

En tous cas l'étude des selles, seule possible chez l'homme, montre donc dans un grand nombre de cas l'ar-

rivée dans l'intestin de pigments par une autre voie que la voie habituelle, et nous croyons qu'il était utile de bien mettre en évidence ce fait curieux dont il est facile de voir tout l'intérêt clinique.

CONCLUSIONS

I. Les recherches de nombreux auteurs parmi lesquels il convient de citer Gerhardt, Hildebrandt, Fischler, Wilbur et Addis, M. Brulé et tout récemment le professeur Roger, ont établi le fait de la persistance de pigment dans l'intestin chez le chien malgré l'occlusion expérimentale du cholédoque.

II. Nous avons montré dans le cours de ce travail que la ligature du canal cholédoque même suivie de l'établissement d'une fistule biliaire, donne très souvent naissance à des rétentions biliaires latentes, provoquant une imprégnation des tissus par les éléments de la bile et déterminant le passage de ceux-ci dans les urines.

Or les recherches de Gerhardt et du professeur Roger en particulier ont montré que la bilirubine contenue dans le sang pouvait être excrétée dans l'intestin dans des conditions bien déterminées : la rétention biliaire, qui donne lieu à l'accumulation de bilirubine dans le sang, permet d'expliquer par la diffusion de cette bilirubine du sang dans l'intestin, où elle se transforme en urobiline, la présence de ce dernier pigment dans les selles

III. De plus la rétention biliaire a pour effet, dans certains cas, de provoquer la formation d'urobiline aux dépens de la bilirubine au sein des tissus, suivie du passage dans le sang et dans l'urine de l'urobiline formée. La coïncidence fréquente entre l'urobilinurie et la réapparition de

l'urobiline dans l'intestin permet de penser que l'urobiline elle-même peut être excrétée dans l'intestin, comme elle l'est dans l'urine à travers le rein.

IV. Chez les malades atteints d'affections qui suppriment complètement le cours normal de la bile, il est possible de mettre en évidence, comme dans les expériences précédentes, la persistance fréquente de l'urobiline dans l'intestin, ou plus exactement sa réapparition quelques jours après que la suppression du flux biliaire est devenue complète.

Nous avons rapporté dans ce travail un certain nombre d'observations trouvées dans la littérature et sept observations nouvelles de malades atteints d'obstruction complète des voies biliaires par néoplasme et par calcul : certaines d'entre elles montrent nettement la persistance d'urobiline dans l'intestin dans ces conditions.

La recherche des hémocoanies, qui renseigne sur l'arrivée des acides biliaires dans l'intestin, nous a permis d'étendre les observations à des cas où la rétention biliaire reste complète bien qu'il puisse ne pas y avoir d'obstruction mécanique des voies biliaires : ictères infectieux, ictères par arsénobenzol, cirrhoses avec ictère, etc. Dans ces cas, l'apparition de l'urobiline dans les selles a été notée avec une grande fréquence.

V. L'analyse des observations cliniques nous a montré que, dans la plupart des cas, il y a coïncidence entre l'urobilinurie et l'apparition d'urobiline dans l'intestin au cours des affections qui s'accompagnent de rétention biliaire complète : ceci conduit à attribuer ici encore cette persis-

tance le plus souvent au passage direct de l'urobiline du sang dans l'intestin.

Mais, dans quelques cas, l'urobiline peut se trouver dans l'intestin bien qu'elle ne se trouve pas dans l'urine ; ni dans le sang ; la bilirubine, qui existe toujours dans le sang dans ce cas, a vraisemblablement diffusé directement du sang dans l'intestin où elle s'est transformée ensuite en urobiline à la manière habituelle.

Nous avons enfin rencontré des cas dans lesquels, bien que l'urobiline et la bilirubine se trouvent dans l'urine, donc dans le sang, l'urobiline ne se retrouve pas dans les selles, mais nous n'avons pu former que des hypothèses sur les causes de ce fait.

VI. La conclusion qui nous semble découler de l'ensemble de ces recherches expérimentales et des observations faites sur l'homme, *c'est qu'il n'est pas possible de se baser uniquement sur la présence du pigment dans l'intestin pour affirmer la perméabilité du canal cholédoque.*

Pas plus que la coloration des selles, la présence de pigment n'est le signe certain de la persistance ou du rétablissement du flux biliaire duodénal.

Vu : le Président de la thèse,

ROGER

Vu le Doyen

ROGER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- BRISAUD et BAUER. -- Note Soc. Biologie, 9 mai 1908 23 mai 1908.
- BRUGSCH et YOSHIMOTO. -- Zeitschr. f. experim. Pathol. und. Therap., VIII, 1911.
- BRULÉ (M.). -- Recherches expérimentales sur la persistance de la stercobiline malgré l'occlusion expérimentale du canal cholédoque (Soc. Biologie, 13 novembre 1920).
- Origine et valeur clinique de l'urobilinurie (Presse méd., 26 nov. 1919).
- BRULÉ (M.) et GARBAN (H.). -- La recherche de la stercobiline et son intérêt pratique (Presse méd., 16 juin 1920).
- CARRIÉ (P.). -- L'urobiline. Thèse de Paris, 1913-1914.
- FISCHER et MEYER BETZ. -- Wiener med. Wochenschr., 1912, IX.
- FISCHLER (F.). -- Das urobilin und seine klinische bedeutung. Habilitationsschrift. Heidelberg, 1906.
- Zur Urobilinfrage (Zeitschr. f. physiol. Chem., 1906, bd 47 et 48).
- Urobilin und seine klinische bedeutung (Münch. med. Wochenschr., 1906, n° 53 et 1908 n° 44).
- Physiologie und pathologie der Leber. Berlin, 1916.
- FROMHOLDT et NESSERSOFF. -- Beiträge zur Urobilinfrage (Zeitschr. f. experim. Pathol. Therap., 1911, IX, et 1912, XI).
- GASBARRINI. -- Nella patogenesi e sul valore clinico del urobilinuria il morgagni, 1917, n° 59.
- GERHARDT. -- Über Urobilin (Zeitschr. f. Klin. med., 1897, n° 32).
- Diskussionsbemerkung : Verhandl. et Kong. für inn. med., 1908, p. 549.
- HILDEBRANDT. -- Urobilin Klinische bedeutung (Münch. med. Woch., 1909, n° 14).
- Das vorkommen des Urobilin. (Deutsch. med. Wochenschr., 1908, IV).

- LABBÉ (M.) et CARRIÉ (P.). — La théorie entéro-hépatique de l'urobilinurie (Presse méd., 2 juin 1920).
- Urobilinurie et sa valeur séméiologique (Annales de Médecine juin 1914).
- LEMAIRE (L.). — L'uroiline. Thèse de Paris, 1905.
- LEMIERRE et BRULÉ. — Epreuve des hémococonies (Soc. méd. hop., 23 décembre 1920).
- ROGER (H.) et BINET (L.). — Sur l'excrétion intestinale du pigment biliaire après occlusion du canal cholédoque (Soc. Biol., 12 mars 1921).
- STEENSMA. — OEber urobilin. Thèse, 1914.
- VITALI. — Sulla pathogenesi e valore clinico dell'urobilinuria il morgagni, 1897.
- VILBUR et ADDIS. — Urobilin and its clinical significance. Prelimin. report (J. amer. med. ass. Chicago, 1912).
- Urobilin and its clinical significance (Arch. of int. med., février 1914, t. XIII; Tr. Ass. Am. Physic Philadelphie, 1913).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE PREMIER. — Historique.....	12
CHAPITRE II. — La persistance de pigment chez le chien malgré l'occlusion expérimentale du canal cholédoque.	22
Théories et recherches expérimentales de Fischler et Wilbur et Addis.....	24
Rôle de la rétention biliaire. Expériences de M. Brulé..	36
CHAPITRE III. — La persistance de stercobiline dans les selles.	47
I. Au cours des affections qui entraînent l'occlusion des voies biliaires.....	48
II. Au cours des rétentions biliaires totales décelables par l'épreuve des hémococonies.....	51
CONCLUSIONS.....	62
BIBLIOGRAPHIE	65

